2P009

量子分子動力学法による生体分子の立体構造最適化

○城野 亮太¹、寺田 透²、石谷 隆一郎²、中村 周吾¹、清水 謙多郎¹ (¹ 東大院農、² 東大院農・生命情報ユニット)

量子化学計算によって行われる構造最適化は、エネルギー的に安定な方向へ進むことによって、初期構造近傍の安定点に向かう。この方法は得られた安定構造が系の最安定点ではなく、準安定点であるというローカルミニマム問題を生みやすい。したがって従来ではこの問題を解決するために様々な初期構造から計算を始める必要があった。定温分子動力学法は運動エネルギー一定のシミュレーションであるため、ある程度の幅のポテンシャルエネルギー曲面を探索することが可能である。しかしこの方法もローカルミニマム問題により最安定構造を得ることができないことがある。そこでマルチカノニカル分子動力学法が提案され、構造空間の探索範囲を劇的に広げることが可能となっている。そこで我々は、従来の量子化学計算に分子動力学法を組み合わせ、さらに、マルチカノニカル法を実装することで量子化学計算のローカルミニマム問題を解決する方法を提案する。計算対象には真空中のアラニンジペプチドを選んだ。図は二面角 ϕ の遷移を、量子化学計算のみ、分子動力学法、マルチカノニカル法の順に並べたものである。

R.Jono, T.Terada, R.Ishitani, S.Nakamura, K.Shimizu : ab initio Molecular Dynamics simulation : Optimization of biomolecule

2P010

タンパク質中のセグメントが造る構造空間の解析

○池田 和由¹、富井 健太郎¹、広川 貴次¹、肥後 順一² (¹ 産総研・CBRC、² 東葉大・生命)

タンパク質は、全く異なるフォールド間でも、局所(セグメント)レベルでは非常に類似した構造を共有していることが知られている。最近の研究によって、新規のフォールドでさえもセグメントレベルで比較すると、そのほとんどが既知構造に見出されることがわかった。このような知見は、立体構造予測における局所構造情報の重要性を示している。また、タンパク質の構造多様性を理解する上で、局所構造の特性を明らかにすることが不可欠であることを示している。本研究は、タンパク質セグメントの構造特性(すなわち天然のタンパク質中で制限されたポリペプチド鎖の構造特性)を明らかにするために、あらゆる種類のタンパク質フォールドから切り出されたセグメントの構造空間を、主成分分析法を用いて低次元で構築し解析した。用いた代表構造は、フォールドの偏りがないように、SCOPが定義した各フォールドから1つずつ選んだ。それらを各残基長(10~50残基)ごとに切断し、セグメント構造ライブラリーを作成した。類似性尺度としてセグメント内のC-alpha原子間距離を用いて主成分分析をし、上位成分を構造記述軸として構造空間の構築に用いた。上位3軸からなる構造空間を解析した結果、分布の特徴は残基長に対して大きく変化することがわかった。短い残基長(10~50残基)では二次構造クラスターを特徴としてもつ分布が、長い残基長(30残基以上)になると慣性半径(Radius of gyration)の小さいコンパクトな構造が支配するクラスターからなる分布へと変化する。このとき、構造記述軸の特徴の変化なしに、分布の変化がおきることが分かった。また、構造記述軸には、各構造クラスに特有なものも構造クラスを超えて共通しているものが存在し、これらはセグメントの構造特性の一面を示すものだと考えられた。今回の発表では、解析の結果を詳細に報告する予定である。

K.Ikeda, K.Tomii, T.Hirokawa, J.Higo : Analysis of conformational space of segments in globular proteins

2P011

タンパク質主鎖の局所構造-配列相関: 1部位構造コードおよび統計的ポテンシャルによる解析

○徳江 勇樹¹、太田 元規² (¹ 東工大・生命理工、² 東工大・学情セ)

タンパク質の高次構造は、多種多様な原子間相互作用により形成されるが、概ね、アミノ酸配列上の狭い範囲でのみ見られる局所的相互作用と、配列上は離れているが空間的な接近により生じる大局的相互作用に二分される。双方ともタンパク質の高次構造には欠かせないものであるが、本研究では局所的相互作用に注目し、タンパク質の主鎖二面角とアミノ酸配列の相関性に関して統計的解析を行った。解析には、SCOPのfold階層の異なる水溶性球状タンパク質のX線結晶構造846ドメイン(145,246残基)をデータセットとして用いた。続いて、部位ごとのタンパク質の主鎖構造(ω , ϕ , ψ)を、アミノ酸の二面角傾向・DSSP二次構造傾向を強く反映するように、12種類の1部位構造コード(SSCC: Single Site Conformational Code)として定義・分類した。それぞれtrans- ω , cis- ω におけるRamachandran-plot上の各SSCCの領域を下図にて示す。更に、SSCCとアミノ酸配列の間で一体型・二体型および複数の部位の相関を取り入れた適合性関数を作成し、デコイセット(Rosettaなど)を用い配列-構造相関を調べた。当日は、作成した適合性関数を用いたフラグメントライブラリの作成などについても報告する予定である。

Y.Tokue and M.Ota : Analysis on the relationships between local conformations and sequences in proteins using single site conformational codes

2P012

フェニル酢酸の異化に関わるPaaタンパク質群の結晶学的研究

○木田 宗志¹、飯野 均²、中川 紀子²、久野 玉雄²、藤橋 雅宏¹、喜田 昭子^{2,3}、三木 邦夫^{1,2} (¹ 京大・院理・化学、² 理研・播磨、³ 京大・原子炉)

細菌が持つ代謝経路の一つにフェニル酢酸の異化経路があり、これに関わる遺伝子としてpaa遺伝子群が知られている。paa遺伝子群は大腸菌の場合、染色体に存在し、次のようなステップでフェニル酢酸の異化を行っていると考えられる。(i) PaaKによってフェニル酢酸からフェニル酢酸CoAが合成され、(ii) PaaA, PaaB, PaaC, PaaD, PaaEによってフェニル酢酸CoAは水酸化を受け、(iii) PaaZによって開環が行われ、(iv) PaaF, PaaG, PaaH, PaaI, PaaJによってさらに異化され、クエン酸回路に受け渡される。(ii)~(iv)の各ステップの反応の詳細やそれぞれのタンパク質が持つ機能および触媒する反応は明らかになっていない。

本研究では、フェニル酢酸の分解機構を原子レベルで解明することを目的として、高度好熱菌 *Thermus thermophilus* HB8由来Paaタンパク質群の結晶化およびX線結晶構造解析を行った。結晶化実験の結果、PaaCとPaaZについて結晶が得られた。PaaCは分子量29kDaのタンパク質で、PaaA, PaaB, PaaC, PaaDで構成される複合体のサブユニットであると考えられる。X線回折実験を行い、セレンメチオニン置換体を利用したMAD法により初期位相を得て、現在2.1 Å分解能で構造精密化を行っている。PaaZは分子量72kDaのタンパク質で、開環反応を触媒していると考えられる。X線回折実験を行い、白金および水銀誘導体を用いたMIRAS法により初期位相を得て、現在2.85 Å分解能でモデルの構築と構造精密化を行っている。

H.Kida, H.Iino, N.Nakagawa, T.Hisano, M.Fujihashi, A.Kita and K.Miki : Crystallographic study of Paa proteins involved in catabolism of phenylacetic acid